

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Kiyoshi TOMIOKA

GAU:

SERIAL NO: NEW APPLICATION

EXAMINER:

FILED: HERewith

FOR: PRODUCTION METHOD OF BETA-AMINO ACID

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e): Application No. Date Filed

- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

| <u>COUNTRY</u> | <u>APPLICATION NUMBER</u> | <u>MONTH/DAY/YEAR</u> |
|----------------|---------------------------|-----------------------|
| Japan          | 2003-114593               | April 18, 2003        |

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

  
Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

C. Irvin McClelland  
Registration Number 21,124

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 05/03)

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

2003年 4月18日

出願番号  
Application Number:

特願2003-114593

[ST. 10/C]:

[JP 2003-114593]

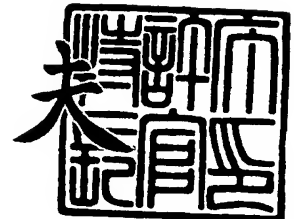
出願人  
Applicant(s):

味の素株式会社

2004年 1月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井 康夫



出証番号 出証特2003-3109948

**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** A5897  
**【特記事項】** 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特  
 許出願  
**【提出日】** 平成15年 4月18日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C07C227/04  
**【発明者】**  
     **【住所又は居所】** 横浜市都筑区中川 1 - 2 - C - 9 0 4  
     **【氏名】** 富岡 清  
**【特許出願人】**  
     **【識別番号】** 000000066  
     **【氏名又は名称】** 味の素株式会社  
**【代理人】**  
     **【識別番号】** 100080791  
     **【弁理士】**  
     **【氏名又は名称】** 高島 一  
     **【電話番号】** 06-6227-1156  
**【手数料の表示】**  
     **【予納台帳番号】** 006965  
     **【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
     **【物件名】** 明細書 1  
     **【物件名】** 要約書 1  
     **【包括委任状番号】** 0214206  
**【プルーフの要否】** 要

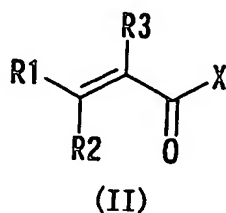
【書類名】 明細書

【発明の名称】  $\beta$ -アミノ酸の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I I)

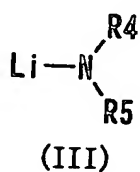
【化 1】



[式中、R 1、R 2 および R 3 は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいは R 1 と R 3 とが連結して炭素数 1 ～ 4 の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、X はそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R 1 と R 2 とが同一である場合は除かれる]

で表される化合物と、一般式 (I I I)

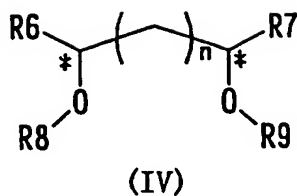
【化 2】



[式中、R 4 および R 5 は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外である]

で表されるリチウムアミドとを、一般式 (I V)

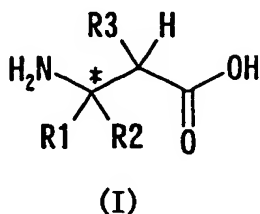
## 【化 3】



[式中、R 6、R 7、R 8 および R 9 は同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい、アルキル基またはアリール基を示し、あるいは R 6 と R 7 とが連結して炭素数 2 ～ 5 の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、n は 0 から 3 の整数を示し、\* は不斉炭素を示し、その立体配置は (S, S) または (R, R) である]

で表される化合物の存在下で反応させる工程を有する、一般式 (I)

## 【化 4】

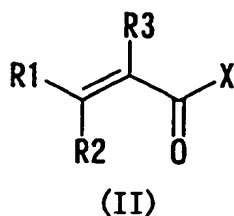


[式中、R 1、R 2、R 3 および \* は前記定義の通りである]

で表される光学活性  $\beta$ -アミノ酸の製造方法。

【請求項 2】 一般式 (I I)

## 【化 5】

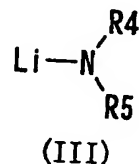


[式中、R 1、R 2 および R 3 は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいは R 1 と R 3 とが連結して炭素数 1 ～ 4 の直鎖または分枝鎖状のアルキレ

ンを形成してもよく、Xはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R1とR2とが同一である場合は除かれる]

で表される化合物と、一般式 (III)

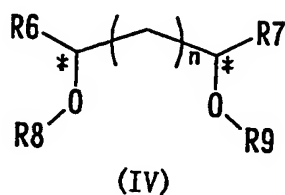
【化6】



[式中、R4およびR5は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外である]

で表されるリチウムアミドとを、一般式 (IV)

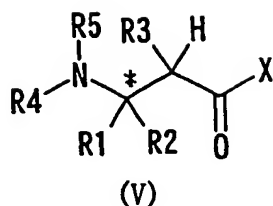
【化7】



[式中、R6、R7、R8およびR9は同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい、アルキル基またはアリール基を示し、あるいはR6とR7とが連結して炭素数2～5の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、nは0から3の整数を示し、\*は不斉炭素を示し、その立体配置は(S, S)または(R, R)である]

で表される化合物の存在下で反応させる、一般式 (V)

## 【化 8】

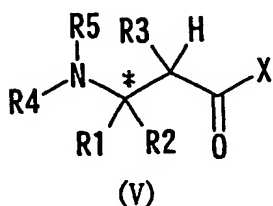


[式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、X および \* は前記定義の通りである]  
で表される光学活性化合物の製造方法。

【請求項 3】 さらにクロロトリメチルシランの存在下で反応させる、請求項 1 または 2 記載の製造方法。

【請求項 4】 一般式 (V)

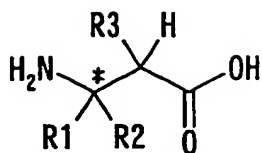
## 【化 9】



[式中、R 1、R 2 および R 3 は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいは R 1 と R 3 とが連結して炭素数 1 ～ 4 の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、X はそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R 1 と R 2 とが同一である場合は除かれ、R 4 および R 5 は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外であり、\* は不斉炭素を示す]

で表される化合物をアミノ基およびカルボキシル基の脱保護反応に付す、一般式 (I)

## 【化 10】



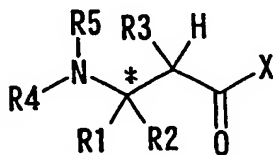
(I)

[式中、R1、R2、R3および\*は前記定義の通りである]

で表される光学活性β-アミノ酸の製造方法。

## 【請求項 5】 一般式 (V)

## 【化 11】

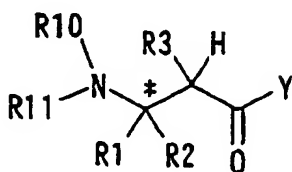


(V)

[式中、R1、R2およびR3は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいはR1とR3とが連結して炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、Xはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R1とR2とが同一である場合は除かれ、R4およびR5は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外であり、\*は不斉炭素を示す]

で表される化合物をクエンチ工程に付す、一般式 (VI)

## 【化 12】



(VI)

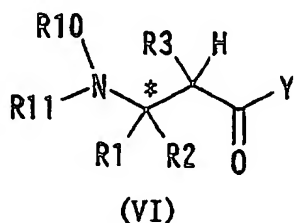


[式中、R 1 0 および R 1 1 は同一または異なって、水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、一方が水素原子の場合は、他方は水素原子以外であり、Y は水酸基、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリアルオキシ基、アリアルアルキルオキシ基もしくはアミノ基を示し、R 1、R 2、R 3 および \* は前記定義の通りである]

で表される光学活性化合物の製造方法。

【請求項 6】 一般式 (V I)

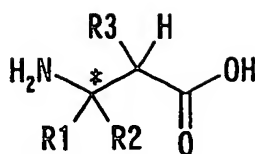
【化 1 3】



[式中、R 1、R 2 および R 3 は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリアル基を示すか、あるいは R 1 と R 3 とが連結して炭素数 1 ～ 4 の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、但し、R 1 と R 2 とが同一である場合は除かれ、R 1 0 および R 1 1 は同一または異なって、水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、一方が水素原子の場合は、他方は水素原子以外であり、Y は水酸基、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリアルオキシ基、アリアルアルキルオキシ基もしくはアミノ基を示し、\* は不斉炭素である]

で表される化合物をアミノ基の脱保護反応、および必要によりカルボキシル基の脱保護反応に付す、一般式 (I)

【化 14】



(I)

[式中、R 1、R 2、R 3 および\*は前記定義の通りである]

で表される光学活性  $\beta$ -アミノ酸の製造方法。

【請求項 7】 R 2 が水素原子である、請求項 1～6 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 8】 R 2 および R 3 が水素原子であり、R 4 がトリメチルシリル基であり、R 5 がベンジル基であり、R 6 および R 7 がフェニル基であり、R 8 および R 9 がメチル基であり、n が 0 であり、X が tert-ブトキシ基である、請求項 1～7 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 9】 R 1 がフェニル基である、請求項 8 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、後記一般式 (I) で表される光学活性  $\beta$ -アミノ酸およびその前駆体である後記一般式 (V) で表される光学活性化合物の製造方法に関する。本発明により得られる光学活性  $\beta$ -アミノ酸およびその前駆体は、例えば、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の合成中間体として有用である。

【0002】

【従来の技術】

これまで、光学活性  $\beta$ -アミノ酸を合成する手法は、例えば、非特許文献 1、非特許文献 2 等の総説等に紹介されている。なかでも、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルまたはアミド（以下、省略して  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステル等という場合もある）に対するアミンの不斉 1, 4-付加反応は、その反応工程数の少なさ、原料の入手容易性から、最も注目されている方法である。 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステル等に対す

るアミンの 1, 4-付加反応に不斉を導入する方法として、i) 光学活性の  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルまたはアミドを用いる方法、ii) 光学活性のアミンを用いる方法、iii) 不斉触媒を用いる方法の 3 種類がある。i) および ii) の方法は、基質の光学活性体を調製するのが大変であるため、iii) の不斉触媒法の開発が待ち望まれていた。これまでに知られている iii) の方法には、アミン源にアルコキシアミンを用いる方法（例えば、非特許文献 3）、アリールアミンを用いる方法（例えば、非特許文献 4）等がある。

しかし、これらの方法は最終的に  $\beta$ -アミノ酸へと誘導するのが困難であるという問題があった。また、アミン源にアジドを用いる方法（例えば、非特許文献 5）は、アジド化合物の安全性に問題があった。一方、安全でありかつ最終的に  $\beta$ -アミノ酸へと誘導するのが容易であるベンジルアミンをアミン源として用い、不斉触媒法により光学活性  $\beta$ -アミノ酸へ誘導する方法が非特許文献 6 に報告されている。しかしこの場合、不斉触媒として調製が困難な高分子化合物を使用する必要があり、必ずしも満足できるものではなかった。

#### 【0003】

##### 【非特許文献 1】

Tetrahedron, 1994, 50, 9517-9582

##### 【非特許文献 2】

Chem. Soc. Rev., 1996, 117-128

##### 【非特許文献 3】

J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 6615-6616

##### 【非特許文献 4】

Chem. Commun. 2001, 1240-1241

##### 【非特許文献 5】

J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 8959-8960

##### 【非特許文献 6】

Org. Lett., 2001, 3, 389-392

#### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、光学活性  $\beta$ -アミノ酸およびその前駆体を収率よく製造する方法を提供することである。

# 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記目的を達成するために鋭意研究を行った結果、後記一般式 (I V) で表される化合物 (以下、省略して化合物 (I V) という場合もある) を不斉触媒とし、後記一般式 (I I I) で表されるリチウムアミド (以下、省略して化合物 (I I I) という場合もある) をアミン源として用いることにより、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステル等に対するアミンの 1, 4-付加反応が高収率かつ高い不斉収率で進行することを見出して本発明を完成するに至った。

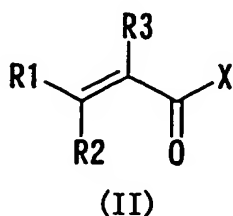
# 【0006】

すなわち、本発明は、以下の内容を含むものである。

(1) 一般式 (I I)

# 【0007】

【化 1 5】



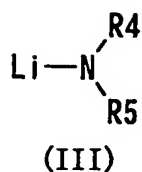
# 【0008】

[式中、R 1、R 2 および R 3 は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいは R 1 と R 3 とが連結して炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、X はそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R 1 と R 2 とが同一である場合は除かれる]

で表される化合物 (以下、省略して化合物 (I I) という場合もある) と、一般式 (I I I)

【0009】

【化16】

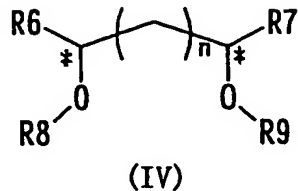


【0010】

[式中、R4およびR5は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外である]  
で表されるリチウムアミドとを、一般式 (IV)

【0011】

【化17】



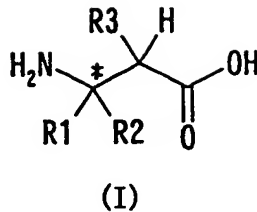
【0012】

[式中、R6、R7、R8およびR9は同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい、アルキル基またはアリール基を示し、あるいはR6とR7とが連結して炭素数2～5の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、nは0から3の整数を示し、\*は不斉炭素を示し、その立体配置は(S, S)または(R, R)である]

で表される化合物の存在下で反応させる工程を有する、一般式 (I)

【0013】

## 【化18】



## 【0014】

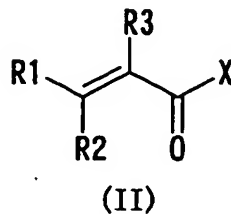
[式中、R1、R2、R3 および\*は前記定義の通りである]

で表される光学活性β-アミノ酸（以下、省略して光学活性β-アミノ酸（I）  
という場合もある）の製造方法、

(2) 一般式 (II)

## 【0015】

## 【化19】



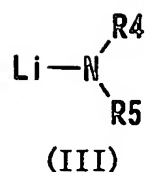
## 【0016】

[式中、R1、R2 およびR3 は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいはR1とR3とが連結して炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、Xはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R1とR2とが同一である場合は除かれる]

で表される化合物と、一般式 (III)

## 【0017】

【化20】



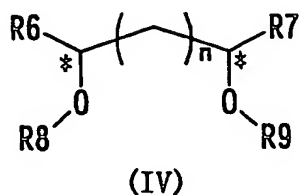
【0018】

[式中、R4およびR5は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外である]

で表されるリチウムアミドとを、一般式 (IV)

【0019】

【化21】



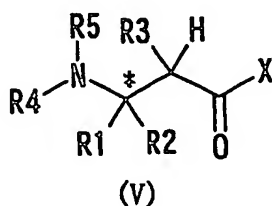
【0020】

[式中、R6、R7、R8およびR9は同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい、アルキル基またはアリール基を示し、あるいはR6とR7とが連結して炭素数2～5の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、nは0から3の整数を示し、\*は不斉炭素を示し、その立体配置は(S, S)または(R, R)である]

で表される化合物の存在下で反応させる、一般式 (V)

【0021】

【化22】



## 【0022】

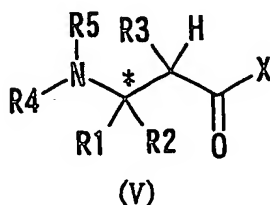
[式中、R1、R2、R3、R4、R5、Xおよび\*は前記定義の通りである]  
で表される光学活性化合物（以下、省略して光学活性化合物 (V) という場合もある）の製造方法、

(3) さらにクロロトリメチルシランの存在下で反応させる、上記(1)または(2)記載の製造方法、

(4) 一般式 (V)

## 【0023】

## 【化23】



## 【0024】

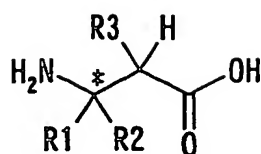
[式中、R1、R2およびR3は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいはR1とR3とが連結して炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、Xはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R1とR2とが同一である場合は除かれ、R4およびR5は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外であり、\*は不斉炭素を示す]

で表される化合物をアミノ基およびカルボキシル基の脱保護反応に付す、一般式 (I)

## 【0025】



【化 2 4】



(I)

【0026】

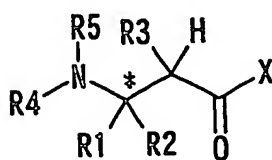
[式中、R 1、R 2、R 3 および\*は前記定義の通りである]

で表される光学活性β-アミノ酸の製造方法、

(5) 一般式 (V)

【0027】

【化 2 5】



(V)

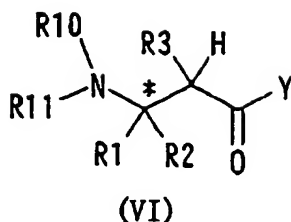
【0028】

[式中、R 1、R 2 および R 3 は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいは R 1 と R 3 とが連結して炭素数 1～4 の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、X はそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基を示し、但し、R 1 と R 2 とが同一である場合は除かれ、R 4 および R 5 は同一または異なって、シリル保護基、それぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、いずれか一方がシリル保護基の場合、他方はシリル保護基以外であり、\*は不斉炭素を示す]

で表される化合物をクエンチ工程に付す、一般式 (V I)

【0029】

## 【化 26】



## 【0030】

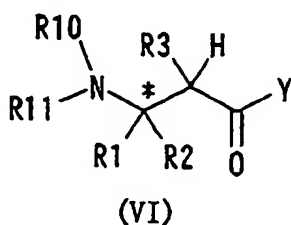
[式中、R10およびR11は同一または異なって、水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、一方が水素原子の場合は、他方は水素原子以外であり、Yは水酸基、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基もしくはアミノ基を示し、R1、R2、R3および\*は前記定義の通りである]

で表される光学活性化合物（以下、省略して光学活性化合物（VI）という場合もある）の製造方法、

## (6) 一般式 (VI)

## 【0031】

## 【化 27】



## 【0032】

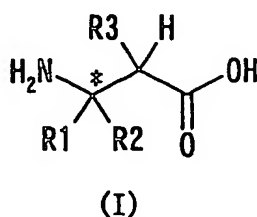
[式中、R1、R2およびR3は、それぞれ独立に水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基もしくはアリール基を示すか、あるいはR1とR3とが連結して炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキレンを形成してもよく、但し、R1とR2とが同一である場合は除かれ、R10およびR11は同一または異なって、水素原子、またはそれぞれ置換されていても

よい、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示し、但し、一方が水素原子の場合は、他方は水素原子以外であり、Yは水酸基、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基もしくはアミノ基を示し、\*は不斉炭素である]

で表される化合物をアミノ基の脱保護反応、および必要によりカルボキシル基の脱保護反応に付す、一般式 (I)

【0033】

【化28】



【0034】

[式中、R1、R2、R3および\*は前記定義の通りである]

で表される光学活性β-アミノ酸の製造方法、

(7) R2が水素原子である、上記(1)～(6)のいずれかに記載の製造方法、

(8) R2およびR3が水素原子であり、R4がトリメチルシリル基であり、R5がベンジル基であり、R6およびR7がフェニル基であり、R8およびR9がメチル基であり、nが0であり、Xがtert-ブトキシ基である、上記(1)～(7)のいずれかに記載の製造方法、および

(9) R1がフェニル基である、上記(8)記載の製造方法。

【0035】

【発明の実施の形態】

本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

R1、R2およびR3におけるアルキル基とは、炭素数が好ましくは1～10、より好ましくは1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチ

ル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられ、なかでもメチル基またはエチル基が好ましい。

#### 【0036】

R1、R2およびR3におけるアルケニル基とは、炭素数が好ましくは2～10、より好ましくは2～4の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基であり、例えば、エテニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基等が挙げられ、なかでも1-プロペニル基が好ましい。

#### 【0037】

R1、R2およびR3におけるアリール基とは、炭素数が好ましくは6～20、より好ましくは6～10のアリール基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

#### 【0038】

R1、R2およびR3で表される各基は、1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。置換基としては、例えば、ニトロ基、直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基（炭素数：1～6、例：メトキシ基）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等が挙げられる。

#### 【0039】

R1とR3とが連結して形成してもよい炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキレンとは、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレン、1-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン、3, 3-ジメチルテトラメチレン、4-メチルテトラメチレン、4, 4-ジメチルテトラメチレン、1-エチルテトラメチレン、2-エチルテトラメチレン、3

ーエチルトトラメチレン、4-エチルトトラメチレン等が挙げられ、なかでもトリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

#### 【0040】

Xにおけるアルコキシ基とは、炭素数が好ましくは1~10、より好ましくは1~4の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられ、なかでもtert-ブトキシ基が好ましい。

#### 【0041】

Xにおけるアリールオキシ基とは、アリール部が好ましくは6~20、より好ましくは6~10の炭素数を有するアリール基であるアリールオキシ基であり、例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられ、なかでもフェノキシ基が好ましい。

#### 【0042】

Xにおけるアリールアルキルオキシ基とは、アリールアルキル基のアリール部が好ましくは6~20、より好ましくは6~10の炭素数を有するアリール基であり、アルキル部が好ましくは1~6、より好ましくは1~3の炭素数を有する直鎖または分枝鎖状のアルキル基であるアリールアルキルオキシ基であり、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基等が挙げられ、なかでもベンジルオキシ基が好ましい。

#### 【0043】

Xにおけるアルコキシ基、アリールオキシ基またはアリールアルキルオキシ基は、置換基で1またはそれ以上置換されていてもよい。ここでいう置換基としては、例えば、ニトロ基、直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基（炭素数：1~6、例：メトキシ基）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等が挙げられる。

#### 【0044】

Xにおける置換されていてもよいアミノ基は、下記に例示するような置換基で1または2置換されていてもよいアミノ基であり、2置換の場合、各置換基は同

一でも異なっているもよい。ここでいう置換基とは、直鎖または分枝鎖状のアルキル基（炭素数：1～4、例：メチル、エチル、イソプロピル）、アシル基（例：ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等）等が挙げられる。具体的には、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。また、該アミノ基は環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有してもよい環状アミンまたはアミドおよびウレタンを形成してもよく、例えば、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、置換されていてもよいオキサゾリジノン等が挙げられる。

#### 【0045】

R4およびR5におけるシリル保護基とは、アミノ基の保護基として作用する置換シリル基であって、例えば、下記置換基で2または3置換されたシリル基であり、各置換基は同一でも異なっているもよい。ここでいう置換基とは、直鎖または分枝鎖状のアルキル基（炭素数：1～4、例：メチル、エチル、tert-ブチル）またはアリール基（炭素数：6～10、例：フェニル）である。シリル保護基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、ジメチルシリル基、ジフェニルシリル基等が挙げられ、なかでもトリメチルシリル基が好ましい。

#### 【0046】

R4およびR5における置換されていてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基において、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基の各ベンゼン環は下記置換基で1またはそれ以上置換されていてもよく、ここでいう置換基としては、例えば、ニトロ基、直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基（炭素数：1～6、例：メトキシ基）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等が挙げられる。なかでも、ベンジル基が好ましい。

#### 【0047】

R6、R7、R8およびR9におけるアルキル基とは、炭素数が好ましくは1～10、より好ましくは1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イ

ソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられ、なかでもメチル基が好ましい。

#### 【0048】

R6、R7、R8およびR9におけるアリール基とは、炭素数が好ましくは6～20、より好ましくは6～10のアリール基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

#### 【0049】

R6、R7、R8およびR9におけるアルキル基またはアリール基は下記置換基で1またはそれ以上置換されていてもよい。ここでいう置換基としては、例えば、ニトロ基、直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基（炭素数：1～6、例：メトキシ基）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等が挙げられる。

#### 【0050】

R6とR7とが連結して形成してもよい炭素数2～5の直鎖または分枝鎖状のアルキレンとは、例えばエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレン、1-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン、3, 3-ジメチルテトラメチレン、4-メチルテトラメチレン、4, 4-ジメチルテトラメチレン、1-エチルテトラメチレン、2-エチルテトラメチレン、3-エチルテトラメチレン、4-エチルテトラメチレン、1-メチルペンタメチレン、1, 1-ジメチルペンタメチレン等が挙げられ、なかでもテトラメチレンが好ましい。

#### 【0051】

R10およびR11における置換されていてもよいベンジル基、ベンズヒドリ

ル基またはトリチル基は、R 4 および R 5 における置換されていてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基と同様であり、Y におけるそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基もしくはアミノ基は、X におけるそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基と同様である。

#### 【0052】

本発明の光学活性化合物 (V) および光学活性  $\beta$ -アミノ酸 (I) の製造方法を以下に説明する。

本発明の光学活性化合物 (V) は、化合物 (II) と化合物 (III) とを化合物 (IV) の存在下で反応させることにより製造することができ、さらに、化合物 (V) の脱保護を行うことにより光学活性  $\beta$ -アミノ酸 (I) を製造することができる。

#### 【0053】

化合物 (II)、(III) および (IV) は、容易に調製が可能な公知化合物または慣用の手法により調製が可能な化合物である。

なお化合物 (III) は、反応前に予め調製して用いてもよいし、例えば反応系中に  $n$ -ブチルリチウム等のアルキルリチウムとアミンとを添加し、反応系内で化合物 (III) を発生させて用いてもよい。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) に対して、通常 1～8 モル当量の範囲であり、収率、経済性の観点から 1～4 モル当量の範囲であることが好ましい。

化合物 (IV) の使用量は、化合物 (II) に対して、通常 0.05～8 モル当量の範囲であり、収率、経済性の観点から 0.1～4 モル当量の範囲であることが好ましい。

#### 【0054】

この反応は、通常溶媒の存在下に行われる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシ



レン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル；ピリジン等の含窒素芳香環化合物；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等のアミド等が挙げられる。これらの中でも、芳香族炭化水素、ハロゲン化炭化水素が収率、不斉収率の観点から好ましく、特にトルエンが好ましい。溶媒の使用量は、化合物（II）に対して、重量比で2～60倍の範囲であることが好ましく、収率、不斉収率の観点から、6～30倍の範囲であることがより好ましい。

#### 【0055】

反応温度は、使用する化合物（II）、化合物（III）の種類、溶媒の種類等により異なるが、通常-90～-20℃であり、好ましくは-80～-60℃である。

#### 【0056】

反応時間は反応温度等によっても異なるが、通常0.1～5時間であり、好ましくは0.2～3時間である。

#### 【0057】

この反応は、さらにクロロトリメチルシランの存在下に行うことが好ましい。クロロトリメチルシランを加えることにより、化合物（II）と化合物（III）との反応効率がよくなり、光学活性化合物（V）の収率が上がる。クロロトリメチルシランを添加する場合、その添加量は、化合物（II）に対して、1～10モル当量の範囲であることが好ましく、収率、経済性の観点から3～6モル当量の範囲であることがより好ましい。

#### 【0058】

反応は、アルゴン、ヘリウム、窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

#### 【0059】

操作手法に特に制限はなく、例えば、アルゴン、ヘリウム、窒素等の不活性ガ

ス雰囲気下、化合物 (I I I) および化合物 (I V) を溶媒に溶かした溶液に、化合物 (I I) を溶媒に溶かした溶液を添加する方法等により行うことができる。クロトリメチルシランを加える場合には、化合物 (I I) と一緒に溶媒に溶かすことができる。

#### 【0060】

反応工程終了の際には、通常、反応溶液中にクエンチ剤を加えてクエンチする。クエンチ剤としては、塩化アンモニウム水溶液、塩酸水溶液等の酸性水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ性水溶液が挙げられる。

#### 【0061】

光学活性化合物 (V) を含む反応混合物からの単離・精製は、有機化合物の単離・精製において一般的に使用される方法、例えば、抽出、カラムクロマトグラフィー、晶析等により行うことができる。なお、光学活性化合物 (V) を続いて光学活性  $\beta$ -アミノ酸 (I) に誘導する場合は、通常光学活性化合物 (V) を単離または精製する必要はなく、反応溶液をそのまま、あるいは必要により溶媒を濃縮、置換等して、次工程に用いることができる。

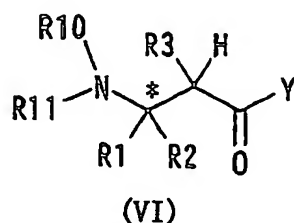
#### 【0062】

得られた光学活性化合物 (V) は、アミノ基の脱保護反応 (R 4 および R 5 を水素原子に変換) およびカルボキシル基の脱保護反応 (X を水酸基に変換) に付すことにより、光学活性  $\beta$ -アミノ酸 (I) に誘導することができる。これらの脱保護反応の条件は特に限定されず、当業者に周知の方法によることができる。例えば、アミノ基がベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基で保護されている場合は、パラジウム触媒等の触媒存在下での水素添加反応により脱保護することができる。アミノ基がシリル保護基で保護されている場合は、酸性水溶液またはアルカリ性水溶液中の加水分解により脱保護することができる。また、カルボキシル基の保護基であるアルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはアミノ基も酸性水溶液またはアルカリ性水溶液中の加水分解により脱保護することができる。なお、シリル保護基はこれらカルボキシル基の保護基と比較して相対的に脱保護されやすい傾向にあり、前述のごとく光学活性化

化合物 (V) を含む反応溶液中に酸性水溶液またはアルカリ性水溶液を加えてクエンチした場合は、通常、加水分解反応によりこの時点でシリル保護基が脱保護され、一般式 (V) で表される光学活性化合物中、R 4 または R 5 のいずれか一方が水素原子である化合物となる。また、カルボキシル基の保護基も前記クエンチ工程で加水分解反応により脱保護され、一般式 (V) で表される光学活性化合物中、X が水酸基である化合物となる場合がある。従って、前記クエンチ工程を行った場合、該クエンチ工程が光学活性化合物 (V) の脱保護工程の一部となる場合がある。すなわち、上記クエンチ工程終了後、光学活性化合物 (V) は下記一般式 (VI)

【0063】

【化29】



【0064】

[式中、R 1 0 および R 1 1 は同一または異なって、水素原子、またはそれぞれ置換されていてもよい、ベンジル基、ベンズヒドリル基もしくはトリチル基を示し、但し、いずれか一方が水素原子の場合は、他方は水素原子以外であり、Y は水酸基、またはそれぞれ置換されていてもよい、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基もしくはアミノ基を示し、R 1、R 2、R 3 および \* は前記定義の通りである] で表される光学活性化合物として表すことができる。

【0065】

脱保護工程について具体例を用いて説明すると、例えば光学活性化合物 (V) 中、R 4 および R 5 がトリメチルシリル基およびベンジル基であり、X が t e r t -ブトキシ基の場合、クエンチ工程によりトリメチルシリル基を脱保護し、次いで P e a r l m a n 触媒等のパラジウム触媒存在下で水素添加反応を行い、ベ

ンジル基を脱保護する（後掲実施例 1 参照）。

さらにトリフルオロ酢酸を作用させて *tert*-ブトキシ基を脱保護する。この際、得られる光学活性  $\beta$ -アミノ酸 (I) はトリフルオロ酢酸塩となるので、必要によりイオン交換樹脂で脱塩してもよい。より具体的には、例えば、Tetrahedron 1994, 50, 3975-3986 に (2*S*, 3*S*)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 *tert*-ブチルエステルの例が開示されているように、トリフルオロ酢酸を加え、室温で 14 時間ほど攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣を塩酸水溶液に溶解させ、イオン交換樹脂 (Dowex 50X8-200) で処理し、流出液を濃縮することで目的の光学活性  $\beta$ -アミノ酸を得ることができる。 $\beta$ -アミノ酸の種類によっては、イオン交換樹脂を用いなくても、 $\alpha$ -アミノ酸の場合と同様に、水溶液の pH を適切に調節して中和晶析を行うことにより脱塩することもできる。

#### 【0066】

##### 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

以下に測定条件を示す。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz) および  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz) は  $\text{CDCl}_3$  中で測定した。化学シフト値は、内部標準テトラメチルシランから低磁場側に ppm で表した。

不斉収率 (% ee) は、光学活性カラムを用いた HPLC 分析により決定した。

#### 【0067】

##### 原料合成例 1

##### 3-(2-ナフチル)-2-プロペン酸 *tert*-ブチル

トリフェニルホスホランジイル酢酸 *tert*-ブチル (8.82 g, 23.4 mmol) のトルエン (15 mL) 懸濁液に、2-ナフトアルデヒド (2.82 g, 18.0 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌し、濾過した。濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/30) に付し、そして再結晶 (アセトニトリル/水 = 1/2) することにより、表題化合物が融点 74-75°C の無色ペーストとして

得られた (4.1 g、収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57(9H, s), 6.49(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.49-7.51(2H, m), 7.66(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.81-7.86(3H, m), 7.91(1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.2, 80.5, 120.4, 123.6, 126.6, 127.1, 127.8, 128.5, 129.6, 132.2, 133.3, 134.1, 143.6, 166.4.

IR(nujol): 1713, 1150 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 254( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : 理論値: C, 80.28; H, 7.13. 実測値: C, 80.5; H, 7.13.

【0068】

#### 実施例 1

(1) 3-(ベンジルアミノ)-3-フェニルプロパン酸 *tert*-ブチルアルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウム (0.9 mL、ヘキサン溶液中 1.6 M、1.5 mmol) を、 $-78^\circ\text{C}$  で *N*-ベンジルトリメチルシリルアミン (0.3 mL、1.5 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液に 5 分間かけて添加した。0.5 時間攪拌した後、(1R, 2R)-1, 2-ジメトキシ-1, 2-ジフェニルエタン (436 mg、1.8 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を加え、混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で 0.5 時間攪拌した。そこへケイ皮酸 *tert*-ブチル (204 mg、1.0 mmol) およびクロロトリメチルシラン (0.63 mL、5.0 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を 5 分間かけて添加した。混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で 5 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.5 mL) でクエンチした。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/25) により、表題化合物が  $[\alpha]_D^{25} +32.5$  ( $c$  1.35,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (302 mg、収率 97%)。

97% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール = 100/1, 1.0 mL/分, 254 nm, major 5.7 分および minor 6.7 分)。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37(9H, s), 2.11(1H, brs), 2.53(1H, dd,  $J=5.2$

, 15.3Hz), 2.64(1H, dd,  $J=8.9, 15.3\text{Hz}$ ), 3.54 and 3.64(each 1H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 4.07(1H, dd,  $J=5.2, 8.9\text{Hz}$ ), 7.21-7.37(10H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.0, 44.3, 51.4, 59.2, 80.6, 126.8, 127.25, 127.34, 128.1, 128.3, 128.5, 140.4, 142.7, 171.1.

IR (neat): 3333, 1724, 1150 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 311( $\text{M}^+$ ), 254( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 220( $\text{M}-\text{Bn}$ ), 196( $\text{M}-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ), 164(256-Bn).

これらは、Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 3765-3774において報告されたものと同一である。

#### 【0069】

(2) (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *tert*-ブチル

(1) で得られた 3-(ベンジルアミノ)-3-フェニルプロパン酸 *tert*-ブチル (115mg, 0.37mmol) および Pearlman 触媒 (30.8mg, 0.074mmol) のメタノール (1.5mL) 混合物を、室温で水素雰囲気下 (7atm) 攪拌した。反応混合物を濾過して濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) により精製すると、表題化合物が  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +18.8$  (c 0.75,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (77mg, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42(9H, s), 1.89(2H, brs), 2.59(2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.38(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.23-7.37(5H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.0, 45.3, 52.7, 80.7, 126.3, 127.3, 128.5, 144.7, 171.3.

IR (neat): 3383, 2978, 1724, 1150 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 221( $\text{M}^+$ ), 164( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 106( $\text{M}-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ).

これらは、Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1993, 1153-1155において報告されたものと同一である。

#### 【0070】

## 実施例 2

## 3-(ジベンジルアミノ)-3-フェニルプロパン酸 tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム (0.9 mL、ヘキサン溶液中 1.6 M、1.5 mmol) を、-78℃でN-ベンジルトリメチルシリルアミン (0.3 mL、1.5 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液に5分間かけて添加した。0.5時間攪拌した後、(1R, 2R)-1,2-ジメトキシ-1,2-ジフェニルエタン (872 mg、3.6 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を加え、混合物を攪拌した。そこへケイ皮酸 tert-ブチル (204 mg、1.0 mmol) およびクロロトリメチルシラン (0.63 mL、5.0 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を5分間かけて添加した。混合物を-20℃で0.2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.5 mL) でクエンチした。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/70) により精製すると、表題の化合物が無色油状物として得られた (193 mg、収率48%)。

4% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール=250/1, 1.0 mL/分, 254nm, major 10.6分およびminor 7.7分)。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33(9H, s), 2.71(1H, dd,  $J=8.7, 14.5\text{Hz}$ ), 2.99(1H, dd,  $J=6.9, 14.5\text{Hz}$ ), 3.28(1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 3.71(1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 4.27(1H, dd,  $J=6.9, 8.7\text{Hz}$ ), 7.20-7.36(15H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.9, 37.3, 53.9, 59.2, 80.4, 126.9, 127.2, 127.9, 128.1, 128.7, 128.8, 138.3, 139.8, 171.0。

IR (neat): 3425, 1728, 1153 $\text{cm}^{-1}$ 。

EIMS  $m/z$ : 401( $\text{M}^+$ ), 344( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 310( $\text{M}-\text{Bn}$ ), 286( $\text{M}-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ )。

これらは、Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 3765-3774において報告されたものと同一である。

【0071】

## 実施例 3

3 - (ベンジルアミノ) ブタン酸 *tert*-ブチル

実施例 1 (1) のケイ皮酸 *tert*-ブチルの代わりに *trans*-2-ブテン酸 *tert*-ブチルを用い、実施例 1 の (1) と同様の方法により合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/10) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +13.8$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (229 mg、収率 92%)。

97% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール=400/1, 1.0 mL/分, 254 nm, major 21.8 分および minor 19.0 分)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 1.72 (1H, br s), 2.29 (1H, dd,  $J=5.8, 15.0\text{ Hz}$ ), 2.41 (1H, dd,  $J=7.0, 15.0\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, ddq,  $J=5.8, 6.1, 7.0\text{ Hz}$ ), 3.75 and 3.82 (each 1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 7.22-7.33 (5H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.4, 28.1, 42.8, 49.9, 51.2, 80.3, 126.8, 128.1, 128.3, 140.5, 171.7。

IR (neat): 3329, 1724, 1157  $\text{cm}^{-1}$ 。

EIMS  $m/z$ : 249 ( $\text{M}^+$ ), 192 ( $\text{M}-\text{t-Bu}$ ), 134 ( $\text{M}-\text{CO}_2\text{t-Bu}$ )。

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ : 理論値: C, 72.25; H, 9.30; N, 5.62. 実測値: C, 72.47; H, 9.12; N, 5.39。

【0072】

## 実施例 4

3 - (ベンジルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸 *tert*-ブチル

実施例 1 (1) のケイ皮酸 *tert*-ブチルの代わりに *trans*-4-メチル-2-ペンテン酸 *tert*-ブチルを用い、実施例 1 の (1) と同様の方法により合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/30) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +6.33$  (c 1.09,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (194 mg、収率 70%)。

99% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OJ, ヘキサン/イソプロパノール=1000/1, 0.5 mL/分, 254 nm, major 13.4 分および minor 16.3 分)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 and 0.92 (each 3H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.44 (9H, s



), 1.51(1H, brs), 1.88(1H, dq,  $J=7.1, 8.7\text{Hz}$ ), 2.26(1H, dd,  $J=8.2, 15.0\text{Hz}$ ), 2.36(1H, dd,  $J=4.6, 15.0\text{Hz}$ ), 2.86(1H, ddd,  $J=4.6, 8.2, 8.7\text{Hz}$ ), 3.76 and 3.79(each 1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 7.21-7.35(5H, m).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.6, 18.8, 28.1, 30.4, 37.4, 51.6, 59.9, 80.3, 126.8, 128.1, 128.2, 140.9, 172.5.

IR (neat): 3352, 1728, 1153 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 278( $\text{M}^+$ ), 234( $\text{M}-i\text{-PrH}$ ), 221( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 162( $\text{M}-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ : 理論値: C, 73.61; H, 9.81; N, 5.05. 実測値: C, 72.42; H, 9.51; N, 5.04.

【0073】

#### 実施例 5

##### 3-(ベンジルアミノ)-4-ヘキセン酸 tert-ブチル

実施例 1 (1) のケイ皮酸 tert-ブチルの代わりに (2E, 4E)-2, 4-ヘキサジエン酸 tert-ブチルを用い、実施例 1 の (1) と同様の方法により合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/20) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]_D^{25} +13.0$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (201mg、収率 73%)。

98% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OB-H, ヘキサン/イソプロパノール=1000/1, 1.0mL/分, 254nm, major 7.6分およびminor 9.0分).

$^1\text{H}$ -NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42(9H, s), 1.70(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.35(1H, dd,  $J=6.4, 14.8\text{Hz}$ ), 2.44(1H, dd,  $J=7.7, 14.8\text{Hz}$ ), 3.43(1H, ddd,  $J=6.4, 7.6, 7.7\text{Hz}$ ), 3.80 and 3.64(each 1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.32(1H, dd,  $J=7.6, 15.3\text{Hz}$ ), 5.61(1H, dq,  $J=6.4, 15.3\text{Hz}$ ), 7.21-7.31(5H, m).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.7, 28.1, 42.3, 51.2, 57.2, 80.5, 126.8, 127.7, 128.2, 128.3, 132.5, 140.5, 171.3.

IR (neat): 3329, 1728, 1157 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 275( $\text{M}^+$ ), 218( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 184( $\text{M}-\text{Bn}$ ), 160( $\text{M}-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : 理論値: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. 実測値: C, 74.36; H, 9.33; N, 5.22.

## 【0074】

## 実施例 6

3-(ベンジルアミノ)-3-(1-ナフチル)プロパン酸 *tert*-ブチル

実施例 1 (1) のケイ皮酸 *tert*-ブチルの代わりに *trans*-3-(1-ナフチル)-2-プロパン酸 *tert*-ブチルを用い、実施例 1 の (1) と同様の方法により合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル/ヘキサン=1/15) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_D +4.9$  (c 0.94,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (358 mg、収率 99%)。

91% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール=100/1, 1.0 mL/分, 254 nm, major 9.5 分および minor 14.3 分)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 2.04 (1H, brs), 2.67-2.75 (2H, m), 3.62 and 3.72 (each 1H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 4.97 (1H, dd,  $J=4.9, 8.3\text{Hz}$ ), 7.22-7.29 (5H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ )。

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.0, 43.7, 51.6, 80.8, 123.0, 123.9, 125.4, 125.6, 126.0, 126.9, 127.7, 128.2, 128.3, 128.9, 131.4, 134.0, 138.1, 140.4, 171.4。

IR (neat): 3333, 1724, 1150  $\text{cm}^{-1}$ 。

EIMS  $m/z$ : 361 ( $\text{M}^+$ ), 304 ( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 270 ( $\text{M}-\text{Bn}$ ), 246 ( $\text{M}-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ )。

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ : 理論値: C, 79.74; H, 7.53; N, 3.87. 実測値: C, 79.76; H, 7.59; N, 3.69。

## 【0075】

## 実施例 7

3-(ベンジルアミノ)-3-(2-ナフチル)プロパン酸 *tert*-ブチル

実施例 1 (1) のケイ皮酸 *tert*-ブチルの代わりに *trans*-3-(2-ナフチル)-2-プロパン酸 *tert*-ブチルを用い、実施例 1 の (1) と同様の方法により合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテル/ヘキサン=1/10) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_D +35.5$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (325 mg、収率 90%)。

94% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール=100/1, 1.0mL/分, 254nm, major 8.1分およびminor 9.6分).

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36(9H, s), 2.01(1H, brs), 2.61(1H, dd,  $J=5.2$ , 15.3Hz), 2.72(1H, dd,  $J=8.9$ , 15.3Hz), 3.58 and 3.66(each 1H, d,  $J=13.1$  Hz), 4.25(1H, dd,  $J=5.2$ , 8.9Hz), 7.22-7.32(5H, m), 7.45-7.54(3H, m), 7.79-7.86(4H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.0, 44.2, 51.4, 59.3, 80.7, 125.0, 125.7, 126.0, 126.3, 126.9, 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 133.0, 133.4, 140.1, 140.3, 171.1.

IR (neat): 3333, 1724, 1150 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 361( $\text{M}^+$ ), 304( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 270( $\text{M}-\text{Bn}$ ), 246( $\text{M}-\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ : 理論値: C, 79.74; H, 7.53; N, 3.87. 実測値: C, 79.49; H, 7.52; N, 3.88.

【0076】

#### 実施例 8

(1) (1R, 2S) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロペンタンカルボン酸 tert-ブチル (cis 体)

実施例 1 (1) のケイ皮酸 tert-ブチルの代わりに 1-シクロペンテンカルボン酸 tert-ブチルを用い、実施例 1 の (1) と同様の方法により合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/20) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -29.4$  (c 1.18,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (168mg、収率 61%)。

92% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール=400/1, 1.0mL/分, 254nm, major 11.3分およびminor 9.7分).

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 1.51-2.01(6H, m), 1.74(1H, brs), 2.84(1H, m), 3.27(1H, m), 3.80(2H, s), 7.21-7.33(5H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.1, 27.5, 28.2, 31.6, 48.3, 52.3, 61.4, 80.1, 126.7, 128.0, 128.3, 140.7, 174.0.

IR (neat): 3337, 1720, 1150 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 275( $M^+$ ), 218( $M-t-Bu$ ), 184( $M-Bn$ ).

$C_{17}H_{25}NO_2$ : 理論値: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. 実測値: C, 73.86; H, 9.33; N, 4.98.

【0077】

(2) (1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンタンカルボン酸 *tert*-ブチル

(1) で得られた (1R, 2S) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロペンタンカルボン酸 *tert*-ブチル (*cis* 体) を、実施例 1 の (2) と同様の方法により脱ベンジル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/エーテル = 1/2) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_D -4.0$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ) の無色油状物として得られた (143 mg、収率 77%)。

$^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.47(9H, s), 1.49-1.60(4H, m), 1.79-2.02(4H, m), 2.67-2.72(1H, m), 3.54-3.58(1H, m).

$^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 22.3, 26.2, 28.2, 34.8, 51.1, 54.9, 80.3, 173.6.

IR (neat): 3383, 1724, 1366, 1153  $cm^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 185( $M^+$ ), 128( $M-t-Bu$ ), 84( $M-CO_2 t-Bu$ ).

これらは、Davies, S. G.; Ichihara, O.; Lenoir, I.; Walters, I. A. S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1994, 1141-1145において報告されたものと同じである。

【0078】

実施例 9

(1S, 2S) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロペンタンカルボン酸 *tert*-ブチル (*trans* 体)

実施例 8 (1) の合成で得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_D +49.8$  ( $c$  0.51,  $CHCl_3$ ) の無色油状物として得られた (25 mg、収率 9%)。

97% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール = 100/1, 1

.0mL/分, 254nm, major 7.3分およびminor 6.2分).

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 1.61-2.05(6H, m), 2.05(1H, brs), 2.52(1H, m), 3.26(1H, m), 3.75 and 3.82(each 1H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 7.24-7.32 (5H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.5, 28.1, 28.5, 33.1, 51.8, 52.5, 62.7, 80.2, 126.9, 128.1, 128.4, 140.2, 175.0.

IR (neat): 3325, 1724, 1150 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 275( $\text{M}^+$ ), 218( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 184( $\text{M}-\text{Bn}$ ).

HRMS( $m/z$ ):  $\text{M}^+ \text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : 理論値: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. 実測値: C, 73.86; H, 9.33; N, 4.98.

【 0 0 7 9 】

#### 実施例 1 0

##### 3 - (ベンジルアミノ) ブタン酸メチル

実施例 1 (1) のケイ皮酸 *tert*-ブチルの代わりに *trans*-2-ブテン酸メチルを用い、実施例 1 の (1) と同様の方法により合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/5) により精製すると、表題の化合物が  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +15.3$  (c 0.70,  $\text{CHCl}_3$ ) の無色油状物として得られた (176mg、収率85%)。

82% ee (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, ヘキサン/イソプロパノール=100/1, 1.0mL/分, 254nm, major 16.0分およびminor 12.6分).

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16(3H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.67(1H, brs), 2.39(1H, dd,  $J=6.1, 15.3\text{Hz}$ ), 2.50(1H, dd,  $J=7.0, 15.3\text{Hz}$ ), 3.16(1H, ddq,  $J=6.1, 6.1, 7.0\text{Hz}$ ), 3.67(3H, s), 3.76 and 3.83(each 1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.32(5H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.4, 41.4, 49.6, 51.2, 51.5, 126.9, 128.1, 128.4, 140.4, 172.7.

IR (neat): 3329, 1736, 1176 $\text{cm}^{-1}$ .

EIMS  $m/z$ : 208( $\text{M}^+$ ), 193( $\text{M}-t\text{-Bu}$ ), 134( $\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}$ ).

これらは、Asano, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. Tetrahedron 1988, 44, 4

173-4180において報告されたものと同一である。

【 0 0 8 0 】

【発明の効果】

本発明によれば、光学活性  $\beta$ -アミノ酸およびその前駆体化合物を収率よく製造することができる。

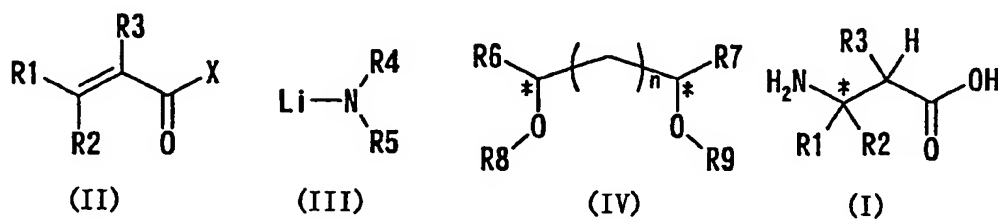
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光学活性  $\beta$ -アミノ酸およびその前駆体を収率よく製造する方法を提供すること。

【解決手段】 一般式 (II) で表される化合物と、一般式 (III) で表されるリチウムアミドとを、一般式 (IV) で表される化合物の存在下で反応させる工程を有する、一般式 (I) で表される光学活性  $\beta$ -アミノ酸の製造方法。

【化1】



(式中、各記号は明細書中と同義である)

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 1 4 5 9 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 0 6 6 ]

1 . 変更年月日

1 9 9 1 年    7 月    2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号

氏 名

味の素株式会社